

水素結合型錯体検証用キットに関する一工夫

高橋一朗* 酒井翔矢* 佑安愛佳* 三箇啓介* 神谷美里* 細井信造**

Proposition of a Series of Guest Compounds as a
Molecular Crystal-Characterization KitIchiro TAKAHASHI*, Shoya SAKAI*, Aika SUKEYASU*, Keisuke SANGA*,
Misato KAMIYA* and Shinzo HOSOI**

(Received September 18, 2015)

A series of guest compounds composed of phenols, diphenols, and benzoic acids was utilized as a kit in the preparation of a series of crystalline molecular complexes involving 2-pyridone or 2-quinolone derivatives. Advantages of this strategy for regression analysis utilizing melting points before and after complexation are also discussed.

Key Words : Grinding method, Molecular recognition, Melting point, Regression analysis, Host-Guest chemistry

1. 緒 言

化合物にせよ錯体にせよ、分子の構造を最も確実に証明できる直接的方法は、 X 線結晶解析法において他にない。有機合成分野の研究を進めるに当たり欠くことの出来ない核磁気共鳴スペクトル(NMR)は、最近、特に固体試料の測定に関し、筆者の学生時代に比して格段の進歩を遂げているものの、 X 線結晶解析法も、その首座を簡単に明け渡すことはないであろう。何よりも、原子間距離と角度に関する情報が直接、手に入る魅力は捨てがたい。但し、これはあくまでも、測定に耐えうる試料が調製できれば、の話であることは言うまでもない^[1]。

良い結晶ができず、従って、結晶解析が困難な場合には、普遍性を持ついくつかの方法（溶液でのスペクトルなど）により得られた複数のデータを組み合わせた「状況証拠」に基づいて考察を進め、構造に関する作業仮説の裏付けを試みるより仕方がない。事実、筆者の博士論文以来のテーマである「大環状

シクロファン」も、包接錯体に関する直接証明は、良い結晶ができなかったため未だに（！）成功しておらず、溶液のプロトンNMRスペクトルの集積と、そこから錯体生成定数を算出する計算法の組み合わせに基づき、取り込み現象の「実在」を証明するという手法を編み出して、研究を進めてきた^{[2]~[7]}。

筆者が最近取り組んでいる「水素結合型錯体」の場合、状況はこれより多少は恵まれていると言えよう。何故なら、これまで調製した試料の総数から見ればほんの一握りではあるものの、いくつかの分子結晶の X 線結晶解析に成功しているからだ^[1]。解析に成功した一例をFigure 1に示す^[8]。

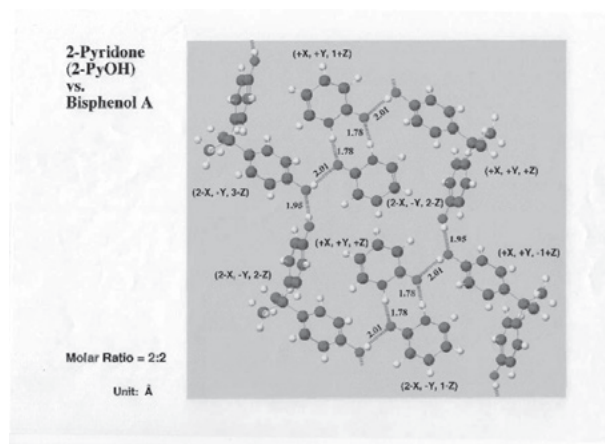


Figure 1. A Molecular Complex.

* 大学院工学研究科生物応用化学専攻

** 京都薬科大学

* Applied Chemistry and Biotechnology Course,
Graduate School of Engineering

** Kyoto Pharmaceutical University

そうは言っても、ここから先、系統的に仕事を進めるためには、起きている現象を客観的（半定量的）に裏付けする必要がある。そのためには、先に述べた「大環状シクロファン」の研究の時と同様、新たな背景理論とそれに基づく数値計算法を編み出すことが不可欠となる。

筆者は、2-ピリドンを用いた水素結合型錯体生成を利用した分子捕捉の研究に際し、このホスト分子を多種類のゲスト分子（主力は内分泌攪乱物質＝環境ホルモン）と1:1で組み合わせて、溶液法またはすり混ぜ法により固体試料を調製して融点（mp）測定を行い、幅の狭いmpを与えた31個を分子結晶と推定した。この場合、融点測定は、一次元の熱分析として最も簡便に実行し得る方法として結晶研究者の間で広く認められていることから採用したものである^[9]。次いで、得られた31個の錯体mpのデータをゲストmpに対して二次元にプロットし、相関を見るための回帰分析を行った際、過去に結晶構造を明らかにし得た2試料（*p*-ニトロフェノール、ビスフェノールA）と関連付けることにより、分子結晶の融点の平均線（右肩上がりの直線）からの「ぶれ」が、二量化した2-ピリドンの芳香環の平行型スタッキングによる π 電子雲の重なり具合の大小で起きている（重なりが大きい→高い融点、重なりが小さい→低い融点）と想定できること、更に、このことを容認すれば、結晶解析に成功していない試料を含め、31個すべてが同じ様式の錯体（ホスト：ゲスト＝2:2）と判断できることを考察し、この「新たな背景理論とそれに基づく数値計算法」に関する論文を2005年に発表した（Figure 2；具体的な化合物名については後述）^[10]。

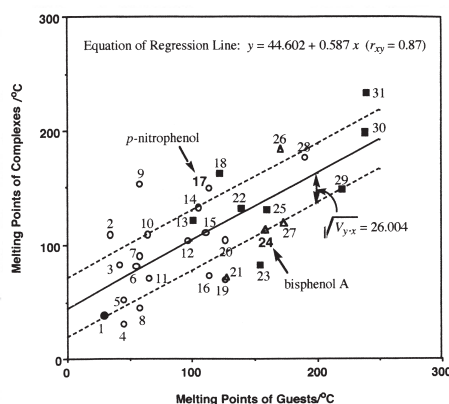


Figure 2. Regression Analysis Based on Melting Points.

私事で恐縮だが、この論文は、私の恩師の一人である古賀憲司博士が前年（2004年）急逝したのを受

けて計画された追悼記念号に「間に合わせた」ものである。従って、内容的にいささか拙速であることは筆者自身百も承知であり、引き続き、仕事の基盤を固めるための地道な検討に集中することにした。ところが、そうこうするうち、先の仕事でゲスト化合物として使用した化合物のうち、ハロゲンがたくさんベンゼン環上に置換したフェノール誘導体を主体とする「環境ホルモン様物質」のかなりの部分が、著名な試薬メーカーで製造中止となり、カタログから消えるという事態が勃発した。

止む無く、ゲスト化合物を一部、構造類似の化合物で置き換えたりして検討を続行したものの、今度は、分子結晶をうまく生成しない組み合わせの割合が増加すると共に、サンプル数を増やしても特定の錯体生成トレンドを提示する方向になかなか収束しないことが明かになってきた。理由としては、初期の研究で用いたゲスト化合物は、「環境ホルモン様物質」と目されるフェノール誘導体を中心、即ち、ベンゼン環上に電子求引性基（例：ニトロ基）またはかさ高い疎水基（例：*t*-ブチル基）を有することにより、静電相互作用または疎水性相互作用に基づき錯体を形成し易かったのに対し、あとから追加した試料の場合には、必ずしもそうしたトレンドを有していなかったためではないかと考えられる。

事ここに至り筆者は、根本的に考え直すことにした。まず、研究の目的を洗い直すと、「環境ホルモン様物質」の分子捕捉^[8]に関しては、かなり広い範囲の誘導体に関して一般性を持つことを確認し得たので、とりあえず一段落と見なすことにした。次いで、「環境ホルモン様物質」以外で分子結晶生成による固定化（immobilization）が必要と考えられる候補を探すと、真っ先に、室温で液体（即ち、低いmp）のフェノール類を挙げることができる。具体的には、例えば、クレゾールの位置異性体（*o*-, *m*-, *p*-）を分子認識により区別できるような系が見つければ面白いであろう（クレゾール異性体の分離法そのものは昔から知られているが、分子認識の原理的な面での貢献という立場から意義がある）^[11]。但し、ゲスト化合物が自己組織化し易い傾向を有していた先の研究の場合とは異なり、ゲスト化合物を効果的に固定化できる性能を持つようなホスト化合物を、合理的に探索するための方法論を編み出すことが不可欠となる。

ホスト化合物候補の検討は、以前の研究に引き続きとりあえず、2-ピリドン誘導体からスタートすることにした。2-ピリドン誘導体には生理活性を持つ物質もいろいろ知られているが、複素芳香環上に位置する置換基の、作用機序への影響は明かにされて

いない^{[12]~[14]}. 有機化学的手法に基づく分子認識という見地から検討を加えることにより, ドラッグデザインにとって重要な知見 (系を点や線でなく面として把握するための「目」) の獲得が期待されよう.

以上の考察に基づき筆者は, 前の論文^[10]に引き続き, 回帰分析をベースにした方法論を構築することにした. 本論文では, 水素結合型錯体検証用キットの構成と, それを用いて調製した分子結晶の mp データに基づく回帰分析について報告する.

2. 検証用キットの編成

周知の通り, 分析化学などで頻用される検量線は, 相関係数 (または決定係数) がほとんど 1 に近いような正に「直線」である^{[15]~[18]}. これに対し, 筆者が取り扱っているのは Figure 2 に見られる通り, 結晶の (スタッキング) 構造に由来するばらつきがはなっから大きい系である^[10]. 従って, 検量線のようなびしっと決まった回帰線を求め, それを用いて精密な解析を行うことは, 現時点では望めない. とはいえ, 相関係数が小さ目に出ているから, という理由だけでこの種の検討自体を否定するようなスタンスには反対である. 要は, 異なるゲスト分子同士でトレンドがどのように異なるのかについて, 判断を助けるような, データ点の分布の形を最低限, 吟味するための方法論だ, という線を外さない限り, 目くじら立てず, おおらかに構えていても良いのではなかろうか?

検証用キットを構成する化合物の個数をいくつにするかは, 錯体生成実験を行った時にどれくらい「当たり」 (=分子結晶が生成) が出るかに懸かっている. 実を言うと, 筆者のこれまで検討した範囲では, 錯体の生成率はホスト・ゲストの組み合わせにもよるが, せいぜい 50 %を超える程度でしかない. 他方, 分布の形を知るには最低でもデータ点が 10 点は必要 (分布の中心に 1 点, 周囲には 8 方位 (45 度おき) に各 1 点は欲しい) と考えられる. 一方, 筆者の先の検討に見られるように分布が帯状の場合, 中心線上と上下の限界線上にいくつかデータ点を配するのが望ましい. なお, 中心線上は分布の方向性を規定するため両端に点が必要なので, 理想的には $3N + 2$ 個のデータ点が欲しい.

以上 2 つの条件を勘案して, 化合物数は 20 個 ($N=6$) を目安とすることにした. 実際問題として, 近い将来ある化合物が入手できなくなる可能性も加味して $(20 + \alpha)$ 個にしておくのが安心と言える. よって, 今回の検討では 22 個の化合物を選定することにした.

前の論文^[10]で使用したゲスト化合物の内, かなりの部分が市販品でなくなった事情は, 緒言で述べた通りである. 強い生理活性を有する物質である以上, 簡単な構造だからとばかり, 通例のように, 研究室で合成するのが好ましいとは思われない. そこで, ゲスト化合物はあくまでも市販品とし, 研究室で行うのは純度の確認にとどめる方針を採ることにした. 化学薬品の試薬カタログからの廃止は今後も心配であるが, 諸般の情報に基づき, 当分は大丈夫そうなものをピックアップする形で, ひと揃いのゲスト化合物をキットとして編成 (実質は再構成) することにした. 前の論文からのゲスト化合物の取捨選択を整理したものを Figure 3 に, また, 化合物の構造式を Figure 4-1 及び 4-2 に掲げた.

Compd No.(Old)		Compd No.(New)
1	<i>m</i> -Nitrobenzyl alcohol (MNBA)	1
2	Pentafluorophenol	2
3	2,4-Dichlorophenol	3
	L-Menthol	3
4	2-Nitrophenol	4
5	4-Trifluoromethylphenol	5
6	2,3-Dichlorophenol	5
7	2,5-Dichlorophenol	5
8	<i>p</i> - <i>n</i> -Nonylphenol	6
9	2,3,5-Trichlorophenol	7
10	2,4,6-Trichlorophenol	7
11	3,4-Dichlorophenol	8
12	3-Nitrophenol	9
13	Pentafluorobenzoic acid	10
14	2-Chloro-4-nitrophenol	11
15	4-Cyanophenol	12
16	4-Hydroxybenzaldehyde	13
17	<i>p</i> -Nitrophenol	13
18	3-Fluorophenol	14
19	3-Pyridinol	14
20	3-Methyl-4-nitrophenol	15
21	2- <i>tert</i> -Butylhydroquinone	16
	Methyl 4-Hydroxybenzoate	17
22	3-Nitrobenzoic Acid	18
23	3-Chlorobenzoic Acid	19
24	Bisphenol A	20
25	Salicylic Acid	21
26	Diethylstilbestrol	22
27	Hydroquinone	22
28	Pentachlorophenol	22
29	4-Cyanobenzoic Acid	22
30	4-Nitrobenzoic Acid	22
31	4-Chlorobenzoic Acid	22

Figure 3. Correspondence Table of Guest Compounds.

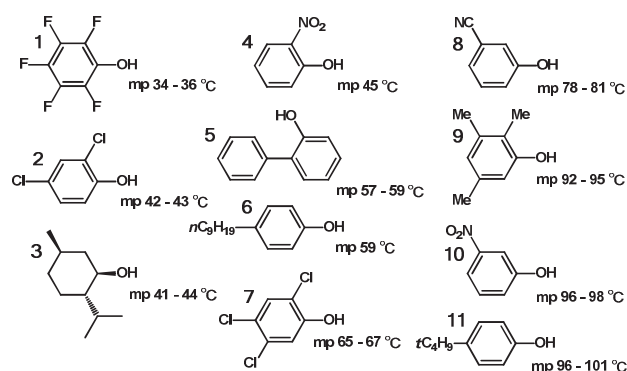


Figure 4-1. Guest Compounds (1).

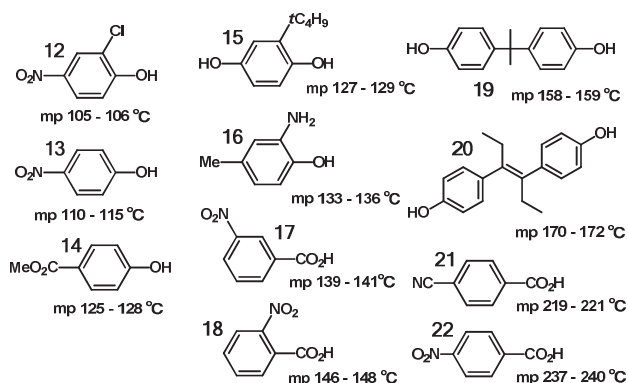


Figure 4-2. Guest Compounds (2).

4 種類のアホ化合物と 22 種類のアスト化合物 (キッ) の組み合わせによる分子結晶生成実験の結果については後で述べる。

3. 回帰分析に基づいて判定するための指針の検討

アホ化合物を一連のアスト化合物から成るキッと組み合わせで錯体生成能の考察を行うためには、判定のための指針を予め決めておく必要がある。無論、今後陸続と続々検討を通じて適用できるようなものでなければ意味がない。

緒言でも述べた通り、筆者が取り扱う系に当てはまる回帰線は、通常のア検量線をつくるための回帰線に比べ、ばらつきが遥かに大きい。実際、前報の結果から例を挙げると、*p*-ニトロフェノールに基づく mp データは回帰中心線より大きく上、ビスフェノールに基づく mp データは回帰中心線より大きく下に偏奇し、回帰中心線を基準に取ると両者の間には実に 60 °C 近くもの差、即ち、標準偏差の 2 倍を超すような差が付いていた^[10]。従って、相関係数 (決定係数) も通常のア検量線のそれに比べてかなり小さ目に出ることになる。当然のことながら、回帰分析を適用して検討を進めること自体ふさわしくない系と捉えられていたとしても無理からぬ所ではあり、この種の系を取り上げての研究自体、筆者の検討以前には皆無であった。

今回の筆者の目的は、厳密な差異を統計数理的に検定することではない。異なるアホにより錯体 (分子結晶) 生成能のトレンドがどのように変化するか、見つける端緒を手に入れる点にある。判断の仕方は難しいが、筆者としては、以下のように考えるのが現時点では妥当と考えるものである。

3.1 回帰直線の取扱い 1: *y* 軸切片

回帰直線 (Figure 2 として例示) の *y* 軸切片は、アスト単独での mp が 0 °C のとき、アホ・アスト錯体の mp がどれくらいになるかを意味する。即ち、アスト mp の低い領域で、錯体生成による固定化=分子捕捉が起こるかどうかの目安であり、切片の数値が正で大きく振れるほど可能性は大と判断できる。

3.2 回帰直線の取扱い 2: 傾き

アホ・アスト錯体の mp に対するアホ分子の影響は、錯体の示す mp を、対応するアスト単独時の mp に対してプロットして検討するのが早道と考えられる。

即ち、この場合、錯体がアスト分子の性質を完全に「引きずって」いる場合には、アストの mp 上昇に正比例する形で錯体も mp が上昇することになるので、回帰線の傾きは 1 (アホ・アストで分子結晶生成による相乗効果があれば 1 を超えることもあり得るが、実例なし) となることが想定される。

逆に、錯体の構造がアホ分子に圧倒的に支配されている場合には、錯体の mp はアストの mp に関係なく同じ値を示すはずであるから、回帰線の傾きは 0 となることが想定される。

3.3 回帰直線の取扱い 3: 相関係数 (決定係数)

3.1 と 3.2 で述べた二点ア、回帰分析が可能であるための大前提と考えて良い。実際、筆者のこれまでの経験 (本論文で検討したものを含めて) によると、傾きのトレンドは必ず 0 と 1 の間に入ってきているので、有力なメルクマールになる可能性がある。あとは相関係数 (決定係数) によって示される「ばらつき」に対し、客観的根拠を与えることができるか否かが、筆者が今回提案する方法論が汎用性を持つかどうかの鍵となる。

前にも述べた通り、筆者の検討の対象となる系では、回帰 (中心) 線の上下にそれなりのばらつきがはじめてから想定され、比色分析に於けるア検量線のような「びしっとした直線性」は期待できないから、相関係数 (決定係数) は当然小さ目に出る機会が多くなることが想定される。これをはなっからナンセンスとして拒絶して良いものかどうか? 何しろ、フランクフルトソーセージのような? 分布の出っ張りの向き具合が判定できれば、アホ分子と液体フェノール (アスト) の間での分子結晶生成による固定

化が有利かどうか判定できるのではないかと、という発想の元での検討なのだから・・・とはいえ、分子認識に多少でも興味を持つ諸兄諸姉を納得させるためには、客観的な目安が必要と考えられる。そこで、現実に即したモデル系を使って、予め、相関係数（決定係数）がどれくらいの値になるものか、具体的に数値計算して確認することを計画した。

Table 1. Definition of Lattice Points

	(下第2限界線上)	(下第1限界線上)	(中心線上)	(上第1限界線上)	(上第2限界線上)
	A	B	C	D	E
0			(0, 0)		
1	(4, 0)	(3, 1)	(2, 2)	(1, 3)	(0, 4)
2	(6, 2)	(5, 3)	(4, 4)	(3, 5)	(2, 6)
3	(8, 4)	(7, 5)	(6, 6)	(5, 7)	(4, 8)
4	(10, 6)	(9, 7)	(8, 8)	(7, 9)	(6, 10)
5	(12, 8)	(11, 9)	(10, 10)	(9, 11)	(8, 12)
6	(14, 10)	(13, 11)	(12, 12)	(11, 13)	(10, 14)
7			(14, 14)		

格子点は、分布の中心線上（C）のものは端があることを考慮し、それ以外の限界線上（A, B, D, E）のものより2個多く設定した。ここでの「1ユニット」は、12.5倍すると前報^[10]で実測されたゲスト mp 対錯体 mp の回帰データ（*y* 軸方向の標準偏差 = 26 °C, *x* 軸方向の温度幅 200 °C）にほぼ近似す

るように、取ったものである。今回の計算のために設定した格子点の座標は Table 1 に示した通りである。なお、各格子点を簡単に、例えば A4 (10, 6) や C0 (0, 0) のように省略して付番するための表記も一緒に掲げた。

格子点座標を使つての具体的な数値計算の結果については後で述べる。

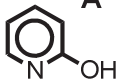
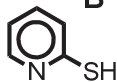
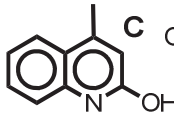
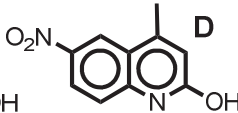
4. 方法と結果

4.1 分子結晶生成実験

4 種類のホスト化合物（A～D）と今回編成したキットに属する 22 種類のゲスト化合物から 1 種類ずつをモル比で 1:1 になるように調合した後、乳鉢中で乳棒を用いて数分間すりませ、分子結晶の調製を行った^[9]。試料中の成分比が 1:1 であることは、先に報告した研究の時と同様、溶液プロトン NMR スペクトルにより確認している。Mp 測定は各試料について少なくとも 2 回行い、連続する 2 回の測定結果が一致することを確認の上、その実験における測定値として採用した（未補正）。

分子結晶試料の mp 測定の結果を Table 2 に示す。

Table 2. Results of Molecular Complex-Forming Experiments

<div><div>Host (mp/°C)</div><div>Guest (mp/°C)</div></div>	<div><div>A</div><div> (105 ~ 107)</div></div>	<div><div>B</div><div> (127 ~ 130)</div></div>	<div><div>C</div><div> (221 ~ 223)</div></div>	<div><div>D</div><div> (287)</div></div>
1 (34 ~ 36)	108 ~ 110	(oil)	(oil)	(oil)
2 (42 ~ 43)	77 ~ 79	84 ~ 86	111 ~ 113	43 ~ 46
3 (41 ~ 44)	(oil)	(29 ~ 130)	188	221
4 (45)	28 ~ 32	(54 ~ 101)	44 ~ 46	45 ~ 48
5 (57 ~ 59)	(78 ~ 88)	(oil)	138 ~ 141	155 ~ 159
6 (59)	43 ~ 46	(oil)	212	239
7 (65 ~ 67)	131 ~ 133	99 ~ 100	165 ~ 168	127 ~ 129
8 (78 ~ 81)	59 ~ 61	(oil)	123 ~ 124	168 ~ 170
9 (92 ~ 95)	(oil)	78 ~ 80	120 ~ 123	92 ~ 97
10 (96 ~ 98)	103 ~ 104	56 ~ 57	145	157 ~ 161
11 (96 ~ 101)	(oil)	61 ~ 62	67 ~ 70	97 ~ 100
12 (105~106)	131 ~ 133	118 ~ 119	158 ~ 160	174 ~ 178
13 (110 ~ 115)	149 ~ 150	117 ~ 119	169 ~ 172	188 ~ 191
14 (125 ~ 128)	(oil)	89 ~ 90	136 ~ 138	153 ~ 156
15 (127 ~ 129)	70 ~ 73	60 ~ 61	149 ~ 152	127 ~ 130
16 (133 ~ 136)	51 ~ 52	80 ~ 82	115 ~ 118	133 ~ 136
17 (139 ~ 141)	131 ~ 132	123 ~ 125	167 ~ 169	191 ~ 193
18 (146 ~ 148)	(70 ~ 85)	82 ~ 84	125 ~ 127	179 ~ 181
19 (158 ~ 159)	113 ~ 115	74 ~ 75	134 ~ 138	146 ~ 149
20 (170 ~ 172)	182 ~ 186	145	163 ~ 167	155 ~ 161
21 (219 ~ 221)	145 ~ 150	166 ~ 168	195 ~ 198	205 ~ 210
22 (237 ~ 240)	193 ~ 195	158 ~ 160	201 ~ 204	221 ~ 225

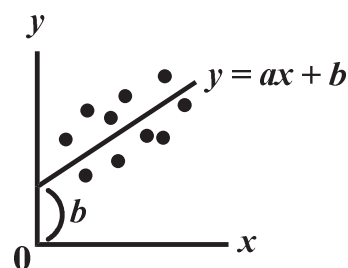
4.2 回帰線の計算

データ処理は前報^[10]と同様の方法で行った。即ち、分子結晶調製実験での結果のうちで、生成した試料が液体の場合、及び、固体ではあっても mp の幅が広いもの (Table 1 の中でカッコ付きで表示) を除外

した。次いで、残りのデータ点について、2次元での回帰直線の計算を行った (x 軸=ゲスト化合物のみの mp, y 軸=分子結晶の mp)。計算に当たっては簡単のため、それぞれの mp に関し、溶け始め温度～溶け終わり温度の「幅」の中点の数字を用いた。結果を Table 3 に示す。

Table 3. Results of Regression Analyses

Entry	Host	n	a	b	R^2
1*	A	31	0.59	44.6	0.76
2	A	16	0.53	47.8	0.44
3	B	16	0.45	41.5	0.43
4	C	21	0.28	114.0	0.14
5	D	21	0.38	110.4	0.16



(*) From our previous work (Figure 2).

4.3 モデル系を用いた相関係数 (決定係数) の数値計算

Table 1 に示した格子点の全部ないし一部を含む形で数値計算を行った結果を Table 4 に示す (格子点の付番は Table 2 で説明した)。

Table 4. Theoretical Regression Analyses

Entry	Adopted Data Points	n	a	b	R^2
1	A1~6, B1~6, C0~7, D1~6, E1~6	32	0.76	1.65	0.583
2	B1~6, C0~7, D1~6	20	0.93	0.53	0.856
3	A1~6, C0~7, E1~6	20	0.73	1.89	0.533
4	A2, A4, A6, B1, B3, B5, C0~7, D2, D4, D6, E1, E3, E5	20	0.85	1.03	0.677
5	A2~5, B1~6, C0~7, D1~6, E2~5	28	0.78	1.57	0.601

5.1 キットの信頼性の検証 (ホスト A 使用の時, Table 3)

前報^[10]で示した回帰線を、今回編成したキットを用いて「再現」できているかどうかを、Table 3 の Entry 1 と 2 から検証した。以前は 31 個のデータから回帰線を求めることができたが、今回はキットを構成する 22 種類のゲスト化合物のうち、分子結晶を生成したと認められたのは 16 種類に止まった。Entry 1 と 2 の結果を比較すると、決定係数 (R^2) は多少小さくなったものの、回帰傾向線の持つパラメーター (a, b) の数値はほぼ同じであることが明らかとなった。故に、今回のキットでは、分子結晶を比

較的生成し易いと考えられる「環境ホルモン・タイプ」のゲスト化合物の割合が、先に述べた事情で、かなり減少したものの、新規化合物を交えてのキットの編成自体は、一応妥当と判断される。

5.2 他のホストによる分子認識の結果 (ホスト B～D 使用の時, Table 3)

次に、他の 3 種類のホストによる分子結晶生成実験の結果について考察する。2-ピリジンチオール (B: 2-PySH) を用いての結果 (Entry 3) が、A を用いた時の結果 (Entry 1, 2) と同様の結果を示したのに対し、2 種の 2-キノロン誘導体 (C, D) による結果

(Entry 4, 5) は、明らかに異なるトレンドを示した。即ち、切片 b は大きな正の値を示し、決定係数

R^2 は極度に小さな値を示した。更なる判断を行うため、2次元回帰のグラフを Figure 5 として次に示す。

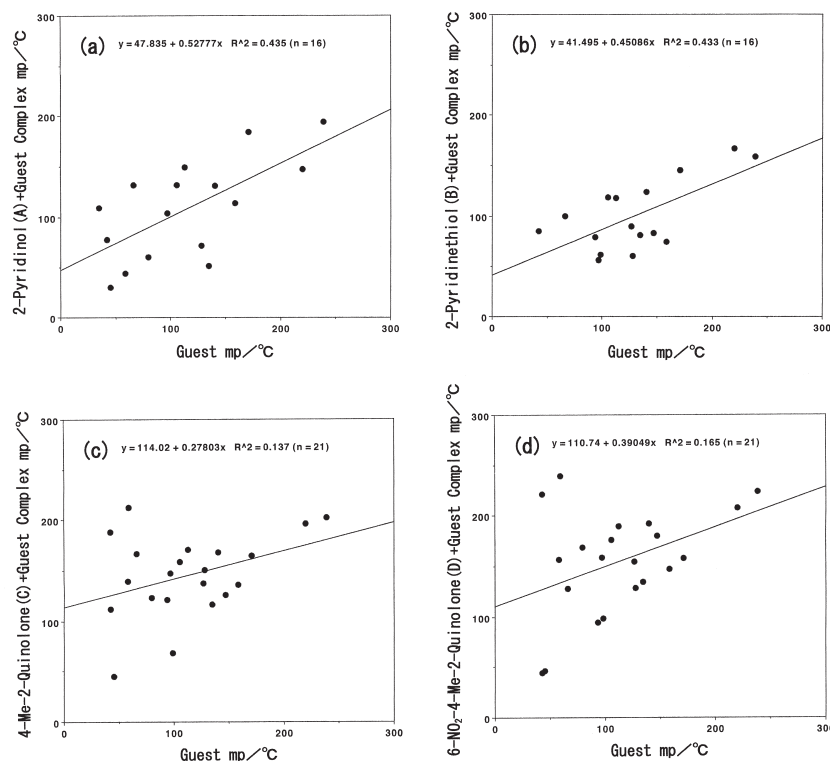


Figure 5. Regression Analysis utilizing “the Kit.”

- (a) Host = 2-Pyridinol (A; 2-PyOH);
- (b) Host = 2-Pyridinethiol (B; 2-PySH);
- (c) Host = 4-Me-2-Quinolone (C);
- (d) Host = 6-NO₂-4-Me-2-Quinolone (D).

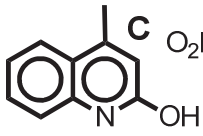
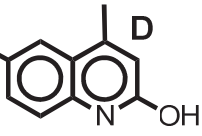
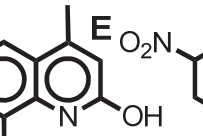
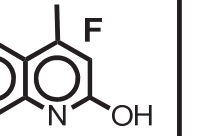
ホスト **A** と **B** を用いた実験のグラフ (Figure 5, (a) & (b)) 上のデータ点の分布は、ばらつきがかなりあるとはいえ、1本の直線による回帰として解釈可能であるのに対し、ホスト **C** と **D** を用いた実験のグラフ (同, (c) & (d)) 上のデータ点の分布は、ゲストの mp の低い領域 (~50°C) では y 軸にほぼ平行な数個の点の連なりが認められ、折れ曲がり (fold) が起きていることを示している。故に、(1) 決定係数 R^2 が小さくなったのは、複数の回帰傾向線のうちの1つに基いて「無理に」回帰直線の計算を行ったためであること、(2) 2-キノロンタイプのホスト (**C**, **D**) と低 mp ゲストの組み合わせによる分子結晶の mp は、2-ピリドンタイプのホスト (**A**, **B**) によるそれ

に比べて、正または負に大きく偏奇するトレンドを持つこと、の2点が明かとなった。分子結晶の mp とゲスト分子の構造との間に相関があるかどうかについては、今後の研究課題である。

5.3 2-キノロン誘導体から調製した分子結晶の性質の相互比較 (応用例)

以前、筆者らは、4-メチル-2-キノロン (**C**) を標準的な反応条件 (硝酸-硫酸, 室温) により環ニトロ化物 (**D**~**F**) を得、これと数種類のゲスト化合物を組み合わせで分子結晶を調製した結果を報告した^[19]。結果を Table 5 に示す¹⁾。

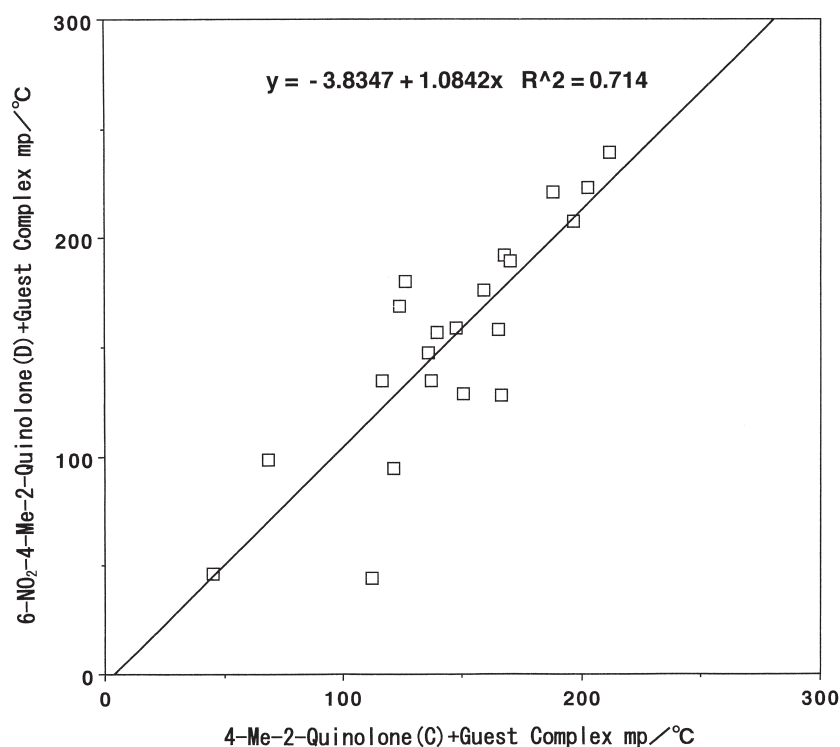
Table 5. Molecular Recognition utilizing 2-Quinolone Derivatives

Host (mp/ °C)	 (221 ~ 223)	 (287)	 NO ₂ (179 ~ 183)	 NO ₂ (114 ~ 120)
Guest (mp/ °C)				
10 (96 ~ 98)	145	157 ~ 161	124 ~ 128	<30
13 (110 ~ 115)	169 ~ 172	188 ~ 191	120 ~ 126	78 ~ 84
3 (41 ~ 44)	188	221	73	104
6 (59)	212	239	(112 ~ 140)	31

学会発表の段階では、化合物 **E** 及び **F** から調製された分子結晶試料の示すトレンドが、化合物 **C** 及び **D** から調製されたそれと大きく異なることは明かにできたが、化合物 **C** と **D** 由来の錯体の性質に差があるのかどうかは明かにし得なかった。その時は、「ニトロ基の有無で mp に 20℃程度の差が出ているとも

考えられる」という考察は行ったものの、それ以上の判断は保留した。

今回、ゲスト化合物のキットを編成し、かつ、21 個のデータが得られた (Table 2) のを機会に、**C** 由来の錯体の mp と **D** 由来の錯体の mp の間の相関を調べてみることにした。結果を Figure 6 に示す。

**Figure 6. Regression between Melting Points of Molecular Complexes.**

2 組のデータセットの間で計算処理を行うと、強い正の相関を示し、かつ、回帰線は、傾き〜1、y 軸切片〜0 を示すことが明かとなった。このことは、

生成した錯体のトレンドは、6 位のニトロ基の有無に拘わらず、酷似していることを意味すると考えて差し支えない。データ点を従前の 4 点→21 点に増加

できたことにより的確な判断が可能となったと考えている。

5.4 決定係数に関する理論計算 (Table 4)

まず, Table 1 で設定した格子点 32 個すべてを含む計算 (Entry 1) を行い, 引き続き, 実際のグラフの形を考慮に入れて一部の格子点を外した形での計算 (Entry 2~5) を行った。結果は, 格子点の採り上げ方にもよるが, 中心線から 2σ 離れたデータ点 (A と E のシリーズ) を含む限り, 決定係数は, 格子点の数に拘わらず, 0.5~0.7 程度に止まることが明かとなった。これは, Table 3 に掲げた実際の実験データから求められたもの (Entry 1~3) と同程度の数値であり, 今回検討している系が, 元々ばらつきが大きい以上, 細かい比較は現時点ではなし得ないし, また, 通常の検量線よりずっと小さい決定係数を示すことを理由にその信憑性 (というか研究者の頭脳構造?) まで問題にすることは, 決して科学的態度とは言えないことを, 心得るべきであろう。むしろ, 決定係数が極端に小さく現れたら (Entry 4 & 5), グラフの形そのものを疑う, という目安として対応するのがとりあえずは穏当であると考え。

6. 結論

筆者は長期に亘って分子認識の研究に携わって来たが, 錯体が「ホスト+ゲスト」の組み合わせで生じる例は, 「ホスト+ゲスト+溶媒」の組み合わせによるものに比べて明らかに多い。溶媒はしばしば「溶媒和」により錯体の構造を壊してしまうので, そうしたリスクを含まない固相での物性測定&解析の方法論で, 信頼のおけるものを構築することは極めて重要と考えられる。今回の検討で取り上げた 2-キノロン誘導体は多くの場合着色物質であり, X線結晶解析に適さないこともしばしば起きる。筆者の提起した方法は, まだ crude なものではあるが, 20 個程度のデータ点があればいろいろな利用の仕方ができることが明かにできたことは大きく, 今後の進展に期待している。

7. 謝辞

筆者が分子認識に興味を持つ端緒を示して下さったのは古賀憲司博士でした。水素結合型錯体に興味を持つ端緒を示して下さったのは北嶋英彦, 毛海敬両博士でした。有機結晶部会では, 戸田英三夫博

士から 1 次元熱分析としての mp 測定について色々なご教示を頂きました。高橋史朗氏には誤差論と直線回帰についてしばしばご教示頂きました。以上, お名前を挙げさせていただいた方々は皆, すでに故人となられてしまったのですが, この場を借りて深く感謝します。現役では, ここ 10 年来, 密度の濃い議論を持つ機会を続けていただいている, 北陸 (若手) 化学者談話会の諸兄諸姉に厚く感謝します。

8. 注記および参考文献

8.1 注記

- 1) シンポジウムで報告した際は, 簡単のため mp の「幅」の中点の数値のみを使って発表を行った。当時, **10D** は mp 169 °C, **13D** は mp 199 °C と報告したが, 再実験の結果, 前の報告では測定値の十のケタの数字を誤記した可能性が大と判断し, 今回表記の数値に訂正しておく。

8.2 参考文献

- [1] 高橋一郎: 福井大学機器分析センター年報, 9 (2001).
- [2] I. Takahashi, K. Odashima, and K. Koga: *Tetrahedron Lett.*, **25**, 973 (1984).
- [3] 高橋一郎, 野村哲士, 北嶋英彦: 福井大工報, **40-1**, 7 (1992).
- [4] I. Takahashi, Y. Hirano, H. Arakawa, H. Kitajima, M. Hatanaka, K. Isa, K. Odashima, and K. Koga: *Heterocycles*, **46**, 589 (1997).
- [5] 高橋一郎: 福井大工報, **47-1**, 15 (1999).
- [6] 高橋一郎: 福井大工報, **47-1**, 35 (1999).
- [7] I. Takahashi, Y. Aoyagi, I. Nakamura, A. Kitagawa, K. Matsumoto, H. Kitajima, K. Isa, K. Odashima, and K. Koga: *Heterocycles*, **51**, 1371 (1999).
- [8] I. Takahashi, M. Takahashi, H. Kitajima, M. Wagi, Y. Takahashi, M. Sabi, M. Hatanaka, A. Yamano, T. Ohta, and S. Hosoi: *Heterocycles*, **59**, 517 (2003).
- [9] B. Hatano, S. Hirano, T. Yanagihara, S. Toyota, and F. Toda: *Synthesis*, 1181 (2001).
- [10] I. Takahashi, M. Takahashi, H. Kitajima, M. Wagi, Y. Takahashi, M. Sabi, A. Hishida, M. Hatanaka, K. Isa, A. Yamano, A. Sakushima, and S. Hosoi: *Heterocycles*, **66**, 195 (2005).
- [11] 読売新聞社編: 人間この不可思議なもの, p.23, 読売新聞社, 1972 年.
- [12] M. Jeanty, F. Suzenet, and G. Guillaumet: *J. Org. Chem.*, **73**, 7390 (2008).

- [13] N. Catozzi, M. G. Edwards, S. A. Raw, P. Wasnaire, and R. J. K. Taylor : J. Org. Chem., 74, 8343 (2009).
- [14] S.-S. P. Chou and Y.-T. Wu, Heterocycles, 89, 1594 (2014).
- [15] 小林竜一, 高橋史朗: 統計学入門, 白桃書房, 1960 年, 第 8 章.
- [16] 林 周二: 統計学講義(第 2 版), 丸善, 1973 年, 第 4 章.
- [17] 森田優三: 新統計概論, 日本評論社, 1974 年, 第 3 章, 第 4 章.
- [18] 高橋史朗: 統計局研究彙報, 36, 1 (1981).
- [19] 高橋一朗, 佐飛真知子, 佐飛奈緒美, 福山美貴, 為則賢祐, 畠中 稔: 第 14 回有機結晶シンポジウム講演要旨集, P7, 京都, 2005 年.